

Challenges in Pain Research

Pain, a health problem that affects a large segment of the population, has a high cost for treatment and management. For some groups of patients, the methods and drugs available are effective, while to others they fall short. Basic research has advanced substantially and provided fundamental theories for understanding the mechanisms of this clinical situation, such as neuroplasticity, gate theory of pain or central and peripheral sensitization. The concepts in these areas were transferred to clinical practice and, despite being based on experimental data, the results were multimodal therapy, pre-emptive analgesia and a better understanding - which resulted in better treatment - of acute pain.

Despite the discovery of several mechanisms involved in the pain process that are susceptible to control with the use of drugs (adenosine receptors, glutamate and aspartate receptors, neurokinin, and others), this knowledge has not resulted in the introduction of novel drugs. The analgesic drugs in use are in the same category of those that already exist, or were brought in from other areas in which drugs such as gabapentin, clonidine, and ketamine were already known.

Clinical pain differs greatly from other conditions, in which the factors involved can be measured objectively. The impact of myocardial infarction can be objectively observed and evaluated. This fact significantly contributed to disease prevention and patient improvement. A number of drugs and invasive techniques for the recovery of hemodynamic, based on research results, provided better evolution of the disease, less discomfort and an increasing survival to the patient. Regarding the subjective factor, an important component of pain observed in humans, it is impossible to be evaluated in experimental animals. Not to mention the neuroanatomic characteristics involved in pain sensation, which are absent in rodents that are models for most pain studies. Even genetically modified animals, increasingly used in experiments, lack the affective aspect of pain and its implications for nociceptive information. Moreover, morbidity with specific characteristics are absent in healthy experimental models. Perhaps the development and/or use of models with diseases common to humans could be one of the paths in the search for new treatments and drugs to control chronic pain. Many non-rodent animals, such as dogs and cats of certain breeds, may have diseases similar to humans. Animals affected by these diseases may be useful models in drug development and understanding of medical conditions. Rodent models have been useful in the study of pain mechanisms, but very inefficient in the development of new drugs for pain treatment in humans. We could ask: are the current rodent models inappropriate for the study of pain or do they lack validity or fidelity to the clinical conditions found in humans? Validity refers to the fact that the chosen model should convincingly measure or reflect what is to be measured. For instance, is there validity in models of

peripheral nerve damage induced in rats (sciatic nerve ligation), used as standard in the study of pain, in the development of analgesics for treatment of neuropathic pain? Randomized, controlled clinical trials of analgesics for neuropathic pain were conducted in patients without peripheral neurologic damage. Imaging studies in humans pointed to cortical structures involved in conscious perception of pain. Therefore, one can infer that it is crucial to quantify the behavioral responses mediated by the sensory cortex in laboratory animals. Reflexes, such as withdrawal of tail or limb placed on a hot plate, may not be mediated by cortical structures. The time between the experimental damage induced in animals used for experimentation and the subsequent analysis is much shorter than the human clinical conditions that persist for several years. Even taking into account differences in life span between species, the difference in disease chronicity may have different implications in both scenarios. Given this lack of predictability of animal models of pain, it is important to rethink what can be done to increase tests validity and bring new insights for clinical treatment.

The drug industry needs heavy investments. Costs to develop new drugs are very high. For the industry, it is essential that new products are successful in the market and generate profit. The watchword among manufacturers is to reduce costs and increase efficiency. The process between research and commercialization of a new drug can take up to 20 years. Many of the pharmacological effects described *in vitro* cannot be confirmed *in vivo*, and thousands of dollars invested in research have been thrown away. The chances of success in other markets, such as hypertension or erectile dysfunction, are more attractive than the market of pain relief products. As one can imagine, these factors also has its share of impact on the production of new drugs for treatment of painful conditions.

The future of this area is still uncertain. However, a closer relationship between clinical and laboratory researchers, with the consequent exchange of information, is desirable. Studies of gene expression of pain and the development of genetically modified laboratory animals to study this condition are now feasible approaches that could bring results in the future. The number of articles submitted and published by many scientific journals devoted to the subject is large and there are no signs that it should decrease. Therefore, in addition to being compelling, new fields of research and new ways of thinking should be integrated in order to result in advances in the development of new drugs and techniques in clinical pain management.

Mario J Da Conceição, MD, MSc, PhD
Professor of Surgical and Anesthetic Techniques
Fundação Universidade de Blumenau – FURB
BJAn Editor in chief

Desafios na Pesquisa de Dor

A dor, problema de saúde que afeta larga faixa da população, apresenta gastos elevados dispendidos para seu tratamento e controle. Enquanto para determinado grupo de pacientes, métodos e fármacos disponíveis mostram-se eficientes, outros deixam a desejar. A pesquisa básica avançou de forma substancial e forneceu teorias fundamentais para entendimento dos mecanismos dessa situação clínica, tais como neuroplasticidade, teoria do portão ou sensibilização central e periférica. Conceitos nessas áreas foram transferidos para a prática clínica, ainda que com base em dados experimentais, mas que resultaram nos tratamentos polimodais, analgesia preemptiva e melhor compreensão, com consequente melhor tratamento dos quadros de dor aguda.

Apesar da descoberta de muitos mecanismos envolvidos no processo doloroso, passíveis de serem controlados pelo uso de fármacos (receptores de adenosina, receptores do glutamato e aspartato, neurocininas e outros), esse conhecimento não resultou na introdução de fármacos novos. Os medicamentos analgésicos em uso são da mesma categoria daqueles já existentes, ou foram incorporados de outras áreas onde já eram conhecidos, como gabapentina, cetamina e clonidina.

A dor clínica difere em muito de outras condições nas quais podem-se medir de forma objetiva os fatores envolvidos. As repercussões do infarto do miocárdio podem ser observadas e avaliadas dessa forma. Esse fato contribuiu de modo significativo para a prevenção da doença e melhora do paciente. Uma série de fármacos e técnicas invasivas para a recuperação da hemodinâmica, com base em resultados fornecidos pelas pesquisas, proporcionou melhor evolução da enfermidade, assegurando ao paciente menos desconforto e aumento da sobrevida. Já o fator subjetivo, importante componente da dor, observado em humanos, é impossível de ser avaliado em animais de experimentação. Sem mencionar características neuroanatômicas, envolvidas na sensação dolorosa, ausentes, por exemplo, em roedores, modelos para a maioria dos estudos da dor. Mesmo animais geneticamente modificados, cada vez mais utilizados, carecem do aspecto afetivo da dor e suas implicações na informação nociceptiva. Além disso, morbididades com características específicas estão ausentes em modelos experimentais saudáveis. Talvez o desenvolvimento e/ou utilização de modelos portadores de doenças, comuns aos humanos, pudesse ser um dos caminhos na procura de novos tratamentos e fármacos para o controle da dor crônica. Muitos animais, não roedores, como cães de determinadas raças e gatos, podem apresentar doenças semelhantes às humanas. Animais acometidos dessas doenças podem ser modelos úteis no desenvolvimento de novos fármacos e compreensão dos estados clínicos. Os modelos com roedores foram úteis no estudo dos mecanismos da dor, mas muito pouco eficientes no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da dor em humanos. Poderíamos então perguntar: os atuais modelos em roedores, para estudo da dor, são inapropriados ou carecem de validade ou fidelidade para condições clínicas encontradas em humanos? Validade se refere ao fato do modelo escolhido medir de forma convincente ou refletir o que pretende medir. Por exemplo, existe validade nos mode-

los de danos em nervos periféricos induzidos em ratos (ligadura do nervo ciático), usado como padrão no estudo da dor, no desenvolvimento de analgésicos para tratamento da dor neuropática? Os estudos clínicos aleatórios, controlados, de analgésicos em dor neuropática, foram realizados em pacientes sem danos neurológicos periféricos. Estudos de imagem em humanos apontaram para estruturas corticais envolvidas com a percepção consciente da dor. Logo, pode-se deduzir que em animais de laboratório é fundamental quantificar respostas comportamentais sensoriais mediadas pela córtex cerebral. Reflexos, como a retirada da cauda, ou pata, colocadas sobre placa aquecida, podem não ser mediados por estruturas corticais. O tempo, entre a lesão experimental provocada nos animais em experimentação e a posterior análise, é muito mais curto do que as condições clínicas humanas que persistem por vários anos. Mesmo considerando-se as diferenças da duração da vida entre as espécies, a diferença na cronicidade da doença pode ter implicações diferentes nos dois cenários. Diante dessa falta de previsibilidade entre modelos animais de dor, torna-se importante repensar o que pode ser feito para aumentar a validade dos testes e trazer novos subsídios para o tratamento clínico.

A indústria de medicamentos necessita de pesados investimentos. Os custos são elevadíssimos para o desenvolvimento de novos fármacos. Para a indústria é fundamental que os novos produtos tenham sucesso no mercado, produzindo lucros. A palavra de ordem entre os fabricantes é reduzir gastos e aumentar a eficiência. O processo entre pesquisa e comercialização de um novo fármaco pode demorar até 20 anos. Muitos dos efeitos farmacológicos descritos *in vitro* podem não se confirmar *in vivo* e milhares de dólares investidos nas pesquisas foram jogados no lixo. As chances de sucesso em outros mercados, como o da hipertensão arterial ou distúrbios da ereção, são mais atrativos do que o mercado de produtos para combate à dor. Como se pode imaginar, esses fatores também tem sua parcela de impacto na produção de novos fármacos para tratamento clínico dos estados dolorosos.

O futuro dessa área ainda é incerto. Porém uma maior aproximação entre pesquisadores clínicos e pesquisadores no laboratório, com a consequente troca de informações, será desejável. Estudos da expressão genética da dor e o desenvolvimento de animais de laboratório geneticamente modificados para estudo dessa condição são vertentes já viáveis que poderão trazer resultados no futuro. O número de artigos enviados e publicados pelos muitos jornais científicos dedicados ao assunto é grande e não há sinais que devam diminuir. Assim, além de prementes, novos campos de pesquisa e novas formas de pensar deverão ser incorporados para que resultem avanços no desenvolvimento de novos fármacos e técnicas no controle da dor clínica.

Mario J Da Conceição, MD, MSc, PhD
Professor de Técnicas Cirúrgicas e Anestésicas
Fundação Universidade de Blumenau – FURB
Editor-Chefe da RBA